

21 DEC 2004

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/058295 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 38/21, 45/00, (74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号新大手町ビル206区ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/017031
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 26 日 (26.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-375892  
2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一サントリーファーマ株式会社 (DAIICHI SUNTORY PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒102-0083 東京都千代田区麹町5丁目7番地2 Tokyo (JP). マルホ株式会社 (MARUHO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒531-0071 大阪府大阪市北区中津1丁目5-22 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 名嘉真 武国 (NAKAMA, Takekuni) [JP/JP]; 〒839-0862 福岡県久留米市野中町1539-3 Fukuoka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR PEMPHIGOID

(54) 発明の名称: 類天疱瘡治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a remedy for pemphigoid. To use as a remedy for pemphigoid, IFN- $\gamma$  is administered by intravenous drip in a daily dose of 2,000,000 JRU for 7 days. Depending on the conditions, side effects and age, the administration dose may be altered or the intravenous drip may be carried out once several days. It appears that IFN- $\gamma$  is efficacious against pemphigoid because of showing a quick action thereon with little side effect. Concerning the function mechanism, it is assumed that IFN- $\gamma$  inhibits the migration and function of eosinophils seemingly participating directly in the onset of pemphigoid.

(57) 要約: 類天疱瘡治療剤を提供する。IFN- $\gamma$ を類天疱瘡治療剤として用いるには、1日1回200万JRUを7日間点滴静注を行う。症状、副作用および年齢に応じて投与量の変更または数日に1回の点滴静注に変更可能である。IFN- $\gamma$ は類天疱瘡に対して速効性があり副作用もほとんど認められず有効であると考えられる。作用機序としては、類天疱瘡の発症に直接関与すると考えられる好酸球に対して遊走および機能を抑制するものと推測される。

## 明細書

## 類天疱瘡治療剤

## [技術分野]

- 5 本発明は、インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を有効成分として含有する類天疱瘡の治療剤に関する。

## [背景技術]

- 10 類天疱瘡は、水疱症の中で後天性水疱症の1類型に分類される皮膚疾患であり、水疱性類天疱瘡（結節性類天疱瘡を含む）、瘢痕性類天疱瘡（良性粘膜類天疱瘡）、妊娠性疱疹、若年性類天疱瘡に分類される自己免疫疾患である。また、瘢痕性類天疱瘡（良性粘膜類天疱瘡）は、さらに抗 BP180 型瘢痕性類天疱瘡、抗ラミニン5型瘢痕性類天疱瘡、眼型瘢痕性類天疱瘡に細分類されている。

- 15 これらの中で水疱性類天疱瘡（BP）は、皮膚科領域における代表的な自己免疫水疱症の1つであり、その特徴的臨床症状は、まず浮腫性紅斑が出現し、その後紅斑局面に大小様々の緊満性水疱が出現し、時には水疱のみ出現してくることもある。これらの症状が主に四肢、軀幹に多発し破損してびらんを形成する。びらんが全身に生じると細菌感染の原因になったり、体内の水分や蛋白などが喪失するため全身の浮腫を呈したり、血液中の電解質異常および脱水などを引き起こす
- 20 ことがあり全身状態が悪化することがある。自覚症状としてはそう痒を認めることが多い。好発年齢は70歳以上の高齢者であるが、まれに小児、若年者に生じることもある。病理組織学的所見としては表皮下の水疱を認め、好酸球主体の炎症細胞浸潤を認める。蛍光抗体直接法では基底膜部領域にIgG、C3の沈着を認める。また好発年齢が高齢者ということもあるが、時に内臓悪性腫瘍の合併を伴う
- 25 こともある。

BPを典型とする類天疱瘡の治療において、従来、皮膚症状の紅斑に対しては、副腎皮質ホルモン剤の外用、びらんに対してはエキザルベ（登録商標）、亜鉛華軟膏の外用を行うが、外用のみでは効果不十分のためテトラサイクリン系の抗生物質（ミノマイシン（登録商標）、アクロマイシン（登録商標））、ニコチン酸アミ

ド、副腎皮質ホルモン剤の内服による全身投与、さらに効果がなければ免疫抑制剤の全身投与、血漿交換療法が行われてきた。また、そう痒に対しては対症療法として抗ヒスタミン剤または抗アレルギー剤の投与が行われてきた。

一方、IFN- $\gamma$ は、細胞が生産するウイルス増殖抑制因子として発見されて以来、  
5 種々の生物学的作用が明らかにされてきた。そして、これらの作用に基づいて臨床応用を目指した研究が進み、皮膚疾患においてはアトピー性皮膚炎、ヘルペス感染症、皮膚T細胞リンパ腫などに対する有効性が明らかにされてきた。しかしながら、類天疱瘡に対する有効性を検討した結果は未だ報告されておらず、臨床使用例も全く報告されていない。

10

#### [発明の開示]

類天疱瘡の治療においては、本疾患が自己免疫疾患のため軽快および略治しても長期にわたり経過加療を要する。通常、全身的負担が軽度なテトラサイクリン系の抗生物質、ニコチン酸アミドの内服から開始するが、これらの内服のみでは  
15 効果不充分の症例が多く、副腎皮質ホルモン剤の全身投与を併用することが多い。この副腎皮質ホルモンの全身投与においては、開始時は大量に投与され著効する場合が多いが、外来治療可能な安全量になるまで減量していくためには約2ヶ月の入院を要する。また、副腎皮質ホルモン剤でも効果が得られない場合は、免疫抑制剤の全身投与や血漿交換を併用することもある。

しかし高齢者の場合、長期におよぶこれらの治療に伴い、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、間質性肺炎、細菌感染症などの合併症を併発しやすくなり、一旦発症するとそれらの症状に対する治療も必要となり、入院期間が3～4ヶ月に及ぶこともある。さらには極端に衰弱が激しくなり、合併症により死亡したり、投与している薬剤を減量中に皮疹が増悪し再度投与量を増量することで退院が延期すること  
25 とがあり、治療に難渋することがある。

従って、類天疱瘡に対して再発は認めるとしても、治療において単独で有効かつ速効性で副作用も少なく、持続性も長期におよび、また副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤を併用したとしてもこれらの薬剤の速やかな減量が可能となる薬剤による治療が望まれる。そうなれば、患者は早期に退院し社会復帰でき、再発した

としても再度の短期入院で加療することが可能となる。かかる事情を背景として、本発明は類天疱瘡の治療法において上記の課題を解決し得る薬剤を提供することを目的とする。

[課題を解決するための手段]

- 5      本発明者は、IFN- $\gamma$ が類天疱瘡に顕著な治療効果を示すことを明らかにし、本発明を完成した。即ち、本発明は、IFN- $\gamma$ を有効成分とする類天疱瘡治療剤を提供する。IFN- $\gamma$ は類天疱瘡に対して速効性があり、副作用もほとんど認められず、有効である。IFN- $\gamma$ の作用機序としては、類天疱瘡の発症に直接関与すると考えられる好酸球に対して、その遊走および機能を抑制するものと推測される。
- 10      なお、本明細書において、類天疱瘡とは、水疱性類天疱瘡（BP）、結節性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、若年性類天疱瘡その他の類天疱瘡を含む自己免疫疾患をいう。特に水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡および結節性類天疱瘡、典型的には水疱性類天疱瘡は、本発明の治療剤による効果が期待できる。また、類天疱瘡の治療とは、IFN- $\gamma$ の投与により類天疱瘡の症状が軽減すること、軽減した症状が
- 15      再び悪化することを防止すること、あるいは初期症状の類天疱瘡が疑われる患者の症状発症を抑制することなどを含めた意味である。

[図面の簡単な説明]

- 20      図1は、症例1の臨床経過写真（右大腿部）であり、aはIFN- $\gamma$ 投与前の臨床像、bは投与2日後の臨床像、およびcは7V終了時の臨床像である。

図2は、症例2の臨床経過写真であり、aはIFN- $\gamma$ 投与前の臨床像、およびbは7V終了時の臨床像である。

図3は、症例3の臨床経過写真（胸部）であり、aはIFN- $\gamma$ 投与前の臨床像、bは投与後の臨床像である。

- 25      図4は、症例6の臨床経過写真（腹部）であり、aはIFN- $\gamma$ 投与前の臨床像、bはIFN- $\gamma$ 投与3日後の臨床像、およびcは7V終了時の臨床像である。

図5は、症例6の臨床経過写真（背部）であり、aはIFN- $\gamma$ 投与前の臨床像、bは7V終了時の臨床像である。

## [発明を実施するための形態]

本発明に使用する IFN- $\gamma$  としては、IFN- $\gamma$  1a (interferon gamma-1a)、IFN- $\gamma$  1b (interferon gamma-1b)、IFN- $\gamma$  n1 (interferon gamma-n1) 等の天然型または遺伝子組替え型のいずれでも良いが、安定した供給源としては、遺伝子組

5 替え型の IFN- $\gamma$  が好ましく、例えば菌状息肉症治療剤として第一サントリーファーマ株式会社から市販されている IFN- $\gamma$  製剤である、ピオガンマ（登録商標）をそのまま使用することができる。また本発明の有効性を失わない限り、上記 IFN- $\gamma$  に代えて、その構成アミノ酸を欠失、挿入および置換した IFN- $\gamma$  変異体を、臨床使用が可能ないように調整して用いることができる。このような IFN- $\gamma$  変異体の

10 例としては、例えば N 末端の 4 個のアミノ酸 (Cys-Tyr-Cys-Gln) を欠失したものの（特公平 7-45516 号公報）、プロセッシングにより C 末端のアミノ酸を欠失したもの（例えば特開昭 60-84298 号公報に記載された C 末端 11 アミノ酸を欠失した変異体）、或いは 9 番目のアミノ酸が Lys から Gln に変換されたもの（例えば、特公平 7-45515 号公報）等が例示される。

15 本発明の治療剤は、類天疱瘡の治療のため、IFN- $\gamma$  を好ましくは点滴用の静注用製剤として含有する。本発明の類天疱瘡治療剤は、例えば 1 日 1 回～数回、20 万～400 万 JRU の IFN- $\gamma$  を、症状に応じて連日ないし適当な日をおいて、症状を観察しながら投与することができる。投与量、投与間隔、投与回数は、症状、副作用および年齢に応じて、適宜変更可能である。

20 好ましい態様の一例を示すと、1 日 1 回 200 万 JRU を 7 日間連続して点滴静注を行う。症状が軽減した後は、2～3 日おき、さらには 1～2 週間に 1 回に間隔を開けて投与することも可能である。投与による副作用が生じた場合、その症状に応じて数日に 1 回の点滴静注に変更することが可能である。また、副作用の

25 1 つである発熱を抑制するために解熱鎮痛剤を併用することも可能であり、さらに、従来類天疱瘡の治療に用いられてきた薬剤、例えば副腎皮質ホルモン剤の全身投与や対症療法の抗ヒスタミン剤および抗アレルギー剤などの併用も可能である。例えばステロイド薬としてはプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾンなどが使用可能であり、抗アレルギー薬としてはフマル酸ケトチフェン、塩酸オロパタジン、塩酸セチリジン、エバスチン、塩酸フェ

キソフェナジンなどが使用可能であり、抗ヒスタミン薬としては塩酸ホモクロルシクリジン、マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジンなどが使用可能であるが、これらに限られるわけではなく皮膚科領域で通常使用されるステロイド薬、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬であればいずれも使用可能である。それらの薬剤は、本発明の製剤中に IFN- $\gamma$  とともに含めてもよく、別個の薬剤として併用してもよい。

本発明の製剤は、IFN- $\gamma$ に加えて、薬剤の製造のために慣用されている担体、助剤、添加剤等を含んでよい。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の等張化剤；リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；エチルパラベン、ブチルパラベン、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤；水酸化ナトリウム、希塩酸等の pH 調節剤等を含めて、公知の製剤方法で、静注剤等の製剤に調製することができる。IFN- $\gamma$  製剤は例えば、精製された IFN- $\gamma$  原液に適当な安定剤および緩衝剤を添加し凍結乾燥することにより製造することができる。

本発明の IFN- $\gamma$  を含有する治療剤による類天疱瘡の治療効果を判定するには、皮膚症状の改善など日常の診療で行っている効果判定方法による。例えば水疱性類天疱瘡の場合、患者の紅斑、水疱、びらんの三つを指標とし、これらの程度を 5 段階に分けて、治療剤投与の前中後における効果を評価して行うことができる。例えば、紅斑、水疱、びらんを下記の 5 段階で評価する。これら三つの指標の少なくとも一つに好ましい変化が生じた場合、類天疱瘡患者の症状が軽減したと判断される。

#### 1) 紅斑

- 0. 紅斑なし、ほぼすべて色素沈着
- 1. 紅斑が全体の 1/3 以下、残りは色素沈着
- 2. 紅斑が全体の 1/3～2/3、残りは色素沈着
- 3. 変化なし
- 4. 紅斑の拡大、新生あり

#### 2) 水疱

- 0. 水疱なし

1. 入院時の水疱の数の 1/3 以下
  2. 入院時の水疱の数の 1/3～2/3
  3. 水疱の数に変化なし
  4. 水疱の新生あり
- 5    3) びらん
0. びらんなし、ほぼすべて上皮化
  1. びらん入院時の 1/3 以下、残りは上皮化
  2. びらん入院時の 1/3～2/3、残りは上皮化
  3. びらんの面積は変化なし
- 10    4. びらんの拡大傾向あり。

〔作用〕

- IFN- $\gamma$ がどのようにして類天疱瘡の治療に有効であるかの作用機序は、類天疱瘡の発症機序が未だ不明であるのと同様に、未だ正確には明らかでない。類天疱瘡は自己免疫疾患であるが、末梢血好酸球増多や組織中に著明な好酸球浸潤を伴ってくる。これまで本発明者らは、類天疱瘡患者の組織内に浸潤してくる好酸球の免疫組織学的検討および電子顕微鏡による形態学的検討を行い、好酸球が BP の形成に関与していることを報告してきた<sup>1)2)</sup>。さらに類天疱瘡患者の末梢血好酸球には比重の不均一性が存在し、活性型の低比重好酸球が有意に増加すること<sup>3)</sup>、
- 15    BP 水疱液中の ECP 濃度が著明に高い<sup>4)</sup>ことも明らかにしてきた。BP は自己免疫疾患であるが、上記のように発症に十分に関与すると考えられる好酸球の浸潤および機能を抑制することで類天疱瘡に対する治療が可能なのであろうと推測される。
- 20

- この好酸球を分化、誘導し活性化する多くの因子は存在するが、特に骨髓の造血幹細胞から末梢血にかけての因子として、主に IL-3、IL-5、GM-CSF といったサイトカインが関与していることが明らかにされている。通常、末梢血 T 細胞のヘルパー T 細胞は産生するサイトカインの種類により Th1 細胞と Th2 細胞に分類され、上記の IL-3、IL-5、GM-CSF は Th2 細胞から産生される。正常状態ではこれら 2 種類の細胞の間には、Th1 細胞から産生される IFN- $\gamma$ を介して Th2
- 25

細胞を抑制し、Th2 細胞から産生される IL-10 により Th1 細胞を抑制するという  
均衡が存在している。

類天疱瘡の病態に係る好酸球の増多、浸潤に Th2 細胞優位に基づく IL-3、IL-  
5、GM-CSF 等の関与が考えられるため、IFN- $\gamma$  投与により Th2 細胞の機能を抑  
5 制し、IL-3、IL-5、GM-CSF の産生を抑制し、好酸球の分化、誘導および活性化  
を抑制することにより類天疱瘡の症状の改善に導くものと推測される。

#### [実施例]

次いで実施例として、種々の治療で難治性であった BP 患者に対して IFN- $\gamma$  が  
10 著効した症例を説明する。

#### [臨床例 1] BP 患者の IFN- $\gamma$ による治療例 (1)

被験者：58 歳、男性

主訴：全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

15 家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1992 年より精神分裂症、てんかん

現病歴および経過：2001 年 2 月より上肢、背部に緊満性水疱が多発した。久留  
米大学病院にて精査の結果 BP と診断した。アクロマイシン（登録商標）、ニコチ  
ン酸アミドの内服を開始したが、増悪してきたためプレドニゾロン 30mg の内服  
20 併用を開始した。一時軽快したがプレドニゾロンを 15mg に減量したところ再燃  
してきたため 30mg に増量したが、水疱の新生を認めるため 2002 年 1 月に入院  
した。入院後血漿交換を合計 13 回施行し、ステロイド内服もベタメタゾン 3mg  
からプレドニゾロン 50mg に変更し、軽快とともに 40mg、20mg、15mg と減量  
し同年 4 月に退院した。その後外来でプレドニゾロン 15mg、ミノサイクリン  
25 100mg、ニコチン酸アミド 900mg で経過をみていたが、退院 1 ヶ月後には再度  
全身に大小の水疱が多発してきたため 2002 年 5 月に再入院した。入院後全身に  
水疱、びらんを多数認めたがプレドニゾロン、ミノサイクリン、ニコチン酸アミ  
ドは増量せず IFN- $\gamma$  200 万 JRU(1V)を点滴静注で 5 月 24 日より 1 日 1 回の連日  
投与を開始した。しかし 5 月 26 日にてんかん発作が出現したため一旦中止を余



儀なくされたが、既往歴があったため 5 月 29 日より隔日に慎重に投与を再開し、6 月 4 日までで 7 V を終了した。著効したため、その後は 3～4 日に 1 回の 1 V 投与とし、8 月には 1 週間に 1 回の点滴静注で再発もなく、現在外来で 2 週間に 1 回のみの点滴で経過良好である。内服についても、ミノサイクリン、ニコチン酸アミドは中止しておりプレドニゾロンも現在 5 mg のみ続行中であるが、いずれ中止の予定である。またてんかんも 1 度だけ認めたのみでその後は認めておらず IFN- $\gamma$  との関連性はないものと考えられた。さらに投与後の発熱は投与 4 回目まで 38～39 度台の発熱を認めたが、その後は 37 度台の微熱程度となり現在は特に解熱剤の使用は行っていない。

- 10 IFN- $\gamma$  投与前 (5/23) は全身に水疱、びらんが多発していた (図 1 a)。投与 2 日後 (5/26) で既にかなり軽快しており (図 1 b)、7 V 終了時 (6/5) では水疱の新生は全くなきさらに軽快を認めた (図 1 c)。現在も全て色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらは認めていない。また評価においては、下記表 1 に示すとおり、紅斑は 2 (5/26) → 1 (6/5) → 0 (8/22)、水疱は 1 (5/26) → 0 (6/5) → 0 (8/22)、びらは 2 (5/26) → 1 (6/5) → 0 (8/22) であった。

末梢血好酸球数は 1190 (5/23) → 1246 (5/27) → 602 (6/4) → 356 (9/4) と減少した。また血中の IL-3、IL-4、IL-5、GM-CSF については IFN- $\gamma$  投与前後においてすべて低値であった。

20 表 1

検査日	5 / 2 6	6 / 5	8 / 2 2
紅斑	2	1	0
水疱	1	0	0
びらん	2	1	0

[臨床例 2] BP 患者の IFN- $\gamma$  による治療例 (2)

被験者：74 歳、男性

主訴：四肢、躯幹の浮腫性紅斑と水疱

- 25 家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1992 年脳梗塞

現病歴および経過：2002年4月に四肢にそう痒を伴う紅斑が多発してきた。近  
 医で副腎皮質ホルモン剤の外用とセレスタミンの内服療法していたが、水疱を伴  
 う紅斑が出現してきたため久留米大学病院を紹介受診した。精査の結果 BP と診  
 断し5月8日よりロキシスロマイシン 300mg、ニコチン酸アミド 1500mg、プレ  
 5 ドニゾロン 20mg の内服を開始したが、軽快しないため5月17日入院した。内  
 服を同量で続行したが、やはり水疱の新生を認めるため6月15日より IFN- $\gamma$  200  
 方 JRU(1V)の1日1回の点滴静注を開始した。7日間の連日投与を実施したと  
 ころ著効したため、その後3日に1回の点滴静注とした。プレドニゾロンも6月  
 22日より 12.5mg に減量し7月8日よりさらに 10mg に減量した。その後も再発  
 10 を認めないため IFN- $\gamma$  は週1回として8月7日に退院した。現在、プレドニゾ  
 ロン 5mg で IFN- $\gamma$  は2週に1回の点滴で再発は認めていない。

IFN- $\gamma$  投与前(6/14)は全身に紅斑、水疱、びらんが多発していた(図 2a)  
 が、7V 終了時(6/21)には水疱は全て消失しびらんもほぼすべて上皮化も認め  
 た(図 2b)。評価においては、下記表 2 に示すとおり、紅斑は 1 (6/17)  $\rightarrow$  0 (6/21)、  
 15 水疱は 1 (6/17)  $\rightarrow$  0 (6/21)、びらんは 1 (6/17)  $\rightarrow$  0 (6/21) となり現在も全  
 く皮疹の再発は認めていない。

末梢血好酸球数は、2619(6/13) $\rightarrow$ 1136(6/18) $\rightarrow$ 1218(6/21) $\rightarrow$ 143(9/25)と減少し  
 た。また血中の投与前後において IL-3 と GM-CSF はともに低値であったが IL-  
 5 は投与前で 18.5pg/ml が投与後で 5.0 pg/ml 以下、IL-4 は投与前で 15.6pg/ml  
 20 が投与後で 4.6pg/ml と低下を認めた。

表 2

検査日	6 / 1 7	6 / 2 1
紅斑	1	0
水疱	1	0
びらん	1	0

### 〔臨床例 3〕BP 患者の IFN- $\gamma$ による治療例 (3)

25 被験者：67 歳、女性

主訴：全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴および経過：8月26日にIFN- $\gamma$  200万JRU(1V)を点滴静注したが、尿路感染症が判明したため、一旦中止した。その後、IFN- $\gamma$  200万JRU(1V)を点滴静注により9月10日から9月16日まで1日1回連日投与した。

IFN- $\gamma$  投与前(8/26)は全身に紅斑、水疱、びらんが多発していた(図3a)。投与後(9/17)はかなり軽快し、水疱の新生は全く認められなかった(図3b)。現在も全て色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらは認めていない。また評価においては、下記表3に示すとおり、紅斑は2(9/13)→1(9/17)、水疱は2(9/13)→0(9/17)、びらは2(9/13)→1(9/17)であった。

末梢血好酸球数は288(8/26)→310(9/2)→39(9/13)→0(9/17)と減少した。また血中のIL-3、IL-5、GM-CSFは、IFN- $\gamma$  投与前後(8/26、9/17)においてすべて低値であった。血中のIL-4は、投与前(8/26)で16.8pg/mlが投与後(9/17)で12.7pg/mlと若干の低下を認めた。

表 3

検査日	9 / 1 3	9 / 1 7
紅斑	2	1
水疱	2	0
びらん	2	1

#### [臨床例4] BP患者のIFN- $\gamma$ による治療例(4)

被験者：68歳、女性

主訴：全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴および経過：IFN- $\gamma$  200万JRU(1V)を点滴静注により1月21日から1月27日まで1日1回連日投与した。

IFN- $\gamma$  投与前(1/21)は全身に、紅斑、水疱、びらんが多発していた。投与後(1/28)はかなり軽快し、水疱の新生は全く認められなかった。投与後一週間を

経過（2/5）しても、色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらんは認めていない。また評価においては、下記表 4 に示すとおり、紅斑は 2（1/24）→1（1/28）→0（2/5）、水疱は 2（1/24）→0（1/28）→0（2/5）、びらんは 2（1/24）→1（1/28）→0（2/5）であった。

- 5 末梢血好酸球数は 5334（1/21）→5202（1/24）→5251（1/28）→2736（1/31）→0（2/5）と減少した。また血中の IL-3、IL-4、GM-CSF は、IFN- $\gamma$  投与前後（1/21、1/28）においてすべて低値であった。血中の IL-5 は、投与前（1/21）で 76.1 pg/ml が投与後（1/28）で 28.3 pg/ml と低下を認めた。

10 表 4

検査日	1 / 2 4	1 / 2 8	2 / 5
紅斑	2	1	0
水疱	2	0	0
びらん	2	1	0

〔臨床例 5〕 BP 患者の IFN- $\gamma$  による治療例（5）

被験者：93 歳、男性

主訴：全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

- 15 家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：糖尿病、高血圧。

現病歴および経過：IFN- $\gamma$  200 万 JRU(1V)を点滴静注で 6 月 6 日から 6 月 12 日まで 1 日 1 回連日投与した。

- 20 IFN- $\gamma$  投与前（6/6）は全身に、紅斑、水疱、びらんが多発していた。投与後（6/12）はかなり軽快し、水疱の新生は全く認められなかった。投与後一週間を経過（6/19）しても、色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらんは認めていない。また評価においては、下記表 5 に示すとおり、紅斑は 3（6/9）→2（6/12）→1（6/19）、水疱は 2（6/9）→0（6/12）→0（6/19）、びらんは 2（6/9）→1（6/12）→0（6/19）であった。

- 25 末梢血好酸球数は 1080（5/29）→190（6/6）→71（6/9）→54（6/12）→0（6/19）と減少した。また血中の IL-3、GM-CSF は、IFN- $\gamma$  投与前後（6/6、6/12）にお

いてすべて低値であった。血中の IL-4 は、投与前 (6/6) で 7.5 pg/ml が投与後 (6/12) で 4.0 pg/ml、IL-5 は、投与前 (6/6) で 7.5 pg/ml が投与後 (6/12) で 5.0 pg/ml 以下と低下を認めた。

5 表 5

検査日	6 / 9	6 / 1 2	6 / 1 9
紅斑	3	2	1
水疱	2	0	0
びらん	2	1	0

〔臨床例 6〕 BP 患者の IFN- $\gamma$  による治療例 (6)

被験者：55 歳、男性

主訴：全身の浮腫性紅斑、水疱、びらん

10 家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴および経過：IFN- $\gamma$  200 万 JRU(1V)を点滴静注で 8 月 26 日から 9 月 1 日まで 1 日 1 回連日投与した。

IFN- $\gamma$  投与前 (8/26) は全身に、紅斑、水疱、びらんが多発していた (図 4a、  
15 図 5a)。投与後 (9/1) はかなり軽快し、水疱の新生は全く認められなかった (図 4b、図 4c、図 5c)。投与後 10 日を経過 (9/11) しても、色素沈着を認めるのみで紅斑、水疱、びらんは認めていない。また評価においては、下記表 6 に示すとおり、紅斑は 3 (8/28)  $\rightarrow$  1 (9/1)  $\rightarrow$  0 (9/11)、水疱は 2 (8/28)  $\rightarrow$  0 (9/1)  $\rightarrow$  0 (9/11)、びらんは 2 (8/28)  $\rightarrow$  1 (9/1)  $\rightarrow$  0 (9/11) であった。

20 末梢血好酸球数は 481 (8/26)  $\rightarrow$  148 (8/28)  $\rightarrow$  192 (9/1)  $\rightarrow$  86 (9/5)  $\rightarrow$  0 (9/11) と減少した。また血中の IL-3、IL-5、GM-CSF は、IFN- $\gamma$  投与前後 (8/26、9/1) においてすべて低値であった。血中の IL-4 は、投与前 (8/26) で 24.8 pg/ml が投与後 (9/1) で 17.2 pg/ml と低下を認めた。

25 表 6

検査日	8 / 2 8	9 / 1	9 / 1 1
紅斑	3	1	0

水疱	2	0	0
びらん	2	1	0

### 発明の効果

以上の結果より、いずれの症例においても、IFN- $\gamma$ は難治性であった類天疱瘡に対して極めて優れた有効性を示した。また臨床症状の軽快と同時に好酸球数も明らかに減少しており、IFN- $\gamma$ が Th2 細胞を抑制することで好酸球の遊走と機能を抑制し症状の改善を認めたものと考えられる。これまで同様の考えで IFN- $\gamma$ を投与した皮膚疾患の報告としては、好酸球性膿疱性毛包炎 (EPF)<sup>9)</sup>とアトピー性皮膚炎 (AD)<sup>10)</sup>があるが、EPF では臨床症状において全身に影響をおよぼす程の症状は示さず他に著効を示す薬剤があり、AD では急性期にはやや有効であるが、慢性期になると効果を示さないことが多いようである。類天疱瘡の場合、好発年齢が高齢者であり症状が進行してくると全身状態に影響をおよぼすことがあり、治療も長期におよぶため副作用も出現することが多く、本発明は今まで速効性で安全性のある治療法が存在しなかった類天疱瘡に対する治療法を提供することが可能となった。

### [参考文献]

1) 名嘉眞武国、津田眞五ほか：マウス抗ヒト ECP モノクローナル抗体(EG2)を用いた好酸球の免疫組織化学的検討。医学の歩み 150 : 231-232、1989 ;

2) Takekuni NAKAMA, Shingo TSUDA : Ultrastructural and immunocytochemical aspects of infiltrated eosinophils in bullous pemphigoid.

Electron Microscopy in Dermatology : 181-185、1994 ;

3) Shingo TSUDA, Minoru MIYASATO, et al : Eosinophil phenotypes in bullous pemphigoid. Journal of Dermatology 19 : 270-279、1992 ;

4) 津田眞五、宮里 稔、名嘉眞武国、他：皮膚疾患と好酸球 II. 水疱症。皮膚における好酸球浸潤とその周辺 : 151-176、臨床医薬研究協会、1990 ;

5) M Fushimi, Y Tokura, et al : Eosinophilic pustular folliculitis effectively treated with recombinant interferon- $\gamma$  : suppression of mRNA expression of interleukin 5 in peripheral blood mononuclear cells. Br J Dermatology 134 :

766-772, 1996 ;

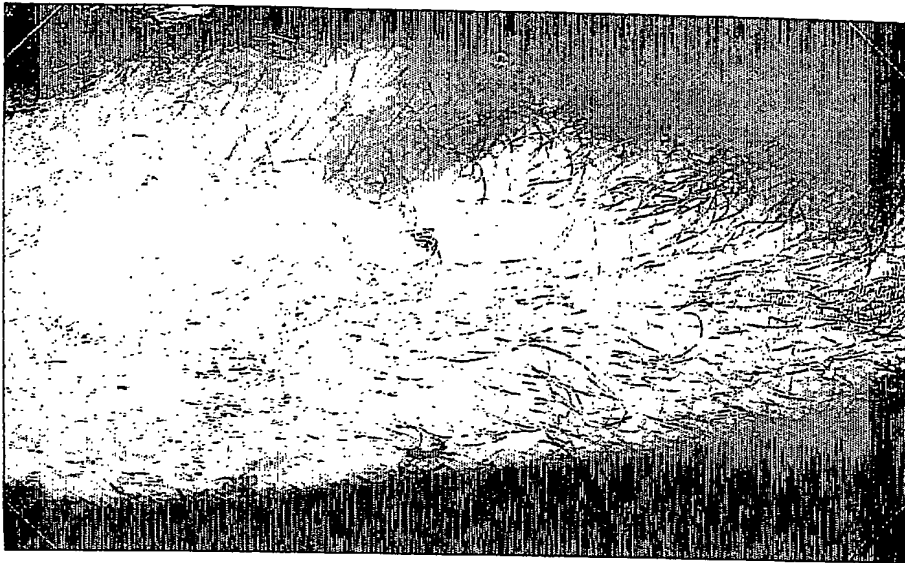
6 ) Seth R. Stevens, MD; Jon M. Hanifin, et al : Long-term Effectiveness and Safety of Recombinant Human Interferon Gamma Therapy for Atopic Dermatitis Despite Unchanged Serum IgE Levels. Arch Dermatol 134 : 799-

5 804, 1998.

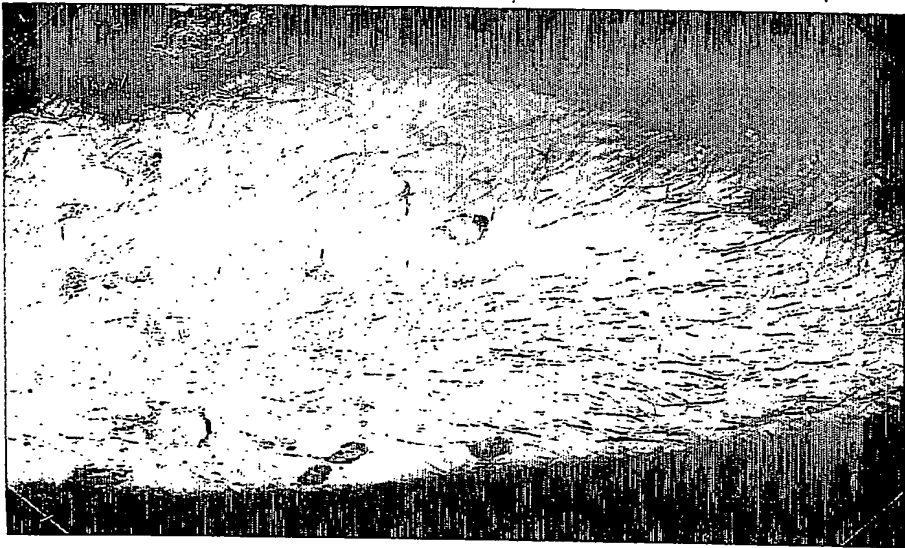
## 請求の範囲

1. インターフェロン $\gamma$ を有効成分とする類天疱瘡治療剤。
2. 1日当たりの投与量が20万～400万 JRU、好ましくは200万 JRU
- 5 である請求項1の治療剤。
3. 静脈注射用の製剤である、請求項1または2の治療剤。
4. 抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤および／または副腎皮質ホルモン剤と併用するための請求項1～3のいずれか1項の治療剤。
5. 類天疱瘡が水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、および結節性類天疱瘡であ
- 10 る、請求項1～4のいずれか1項に記載の治療剤。
6. 類天疱瘡が水疱性類天疱瘡である、請求項1～4のいずれか1項に記載の治療剤。

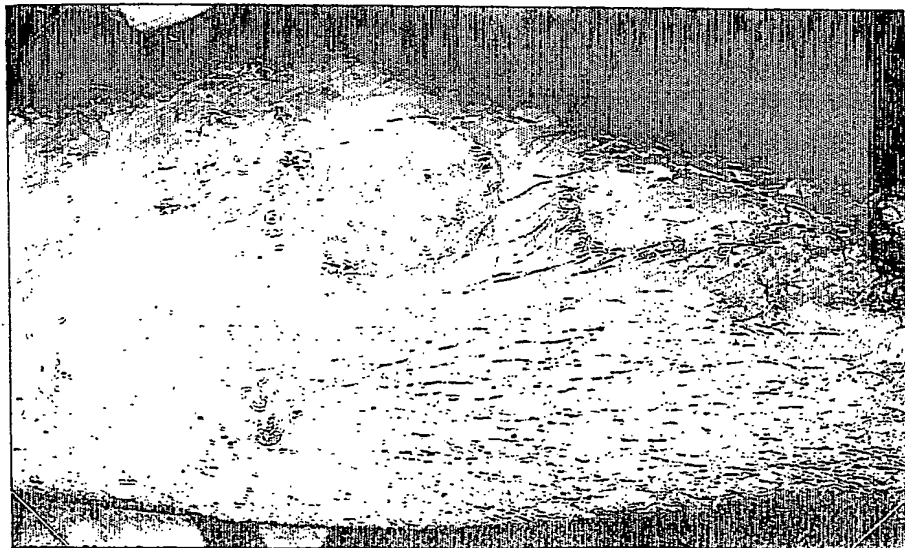




c.

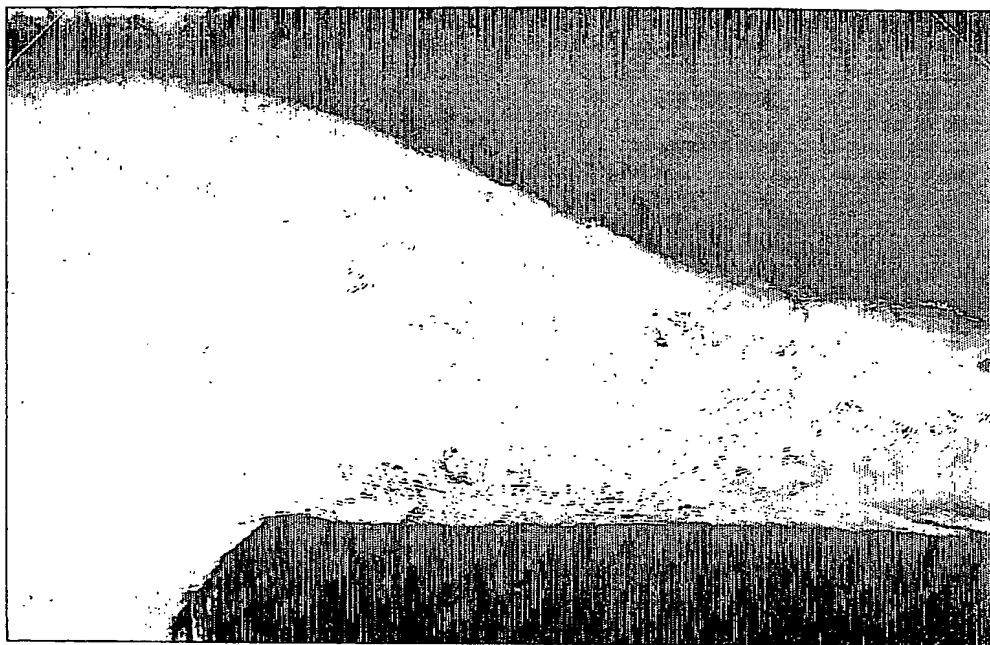


b.

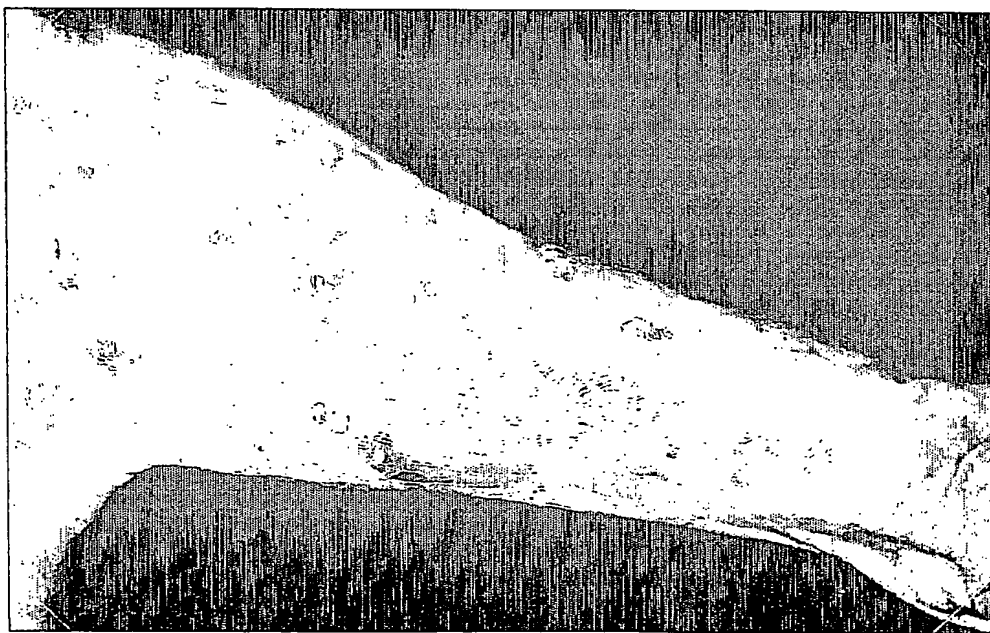


a.

図 1.

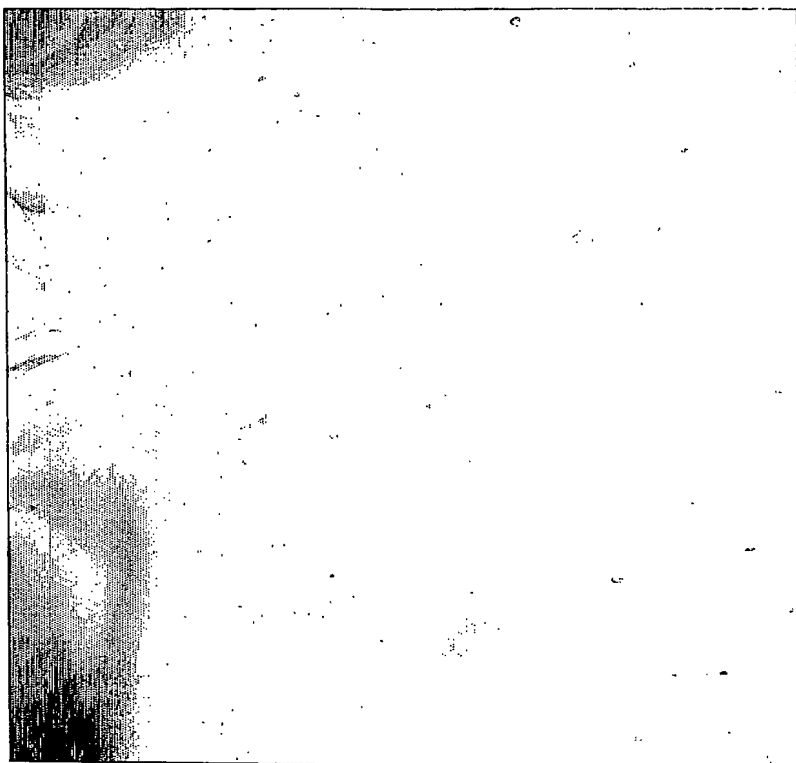


a.

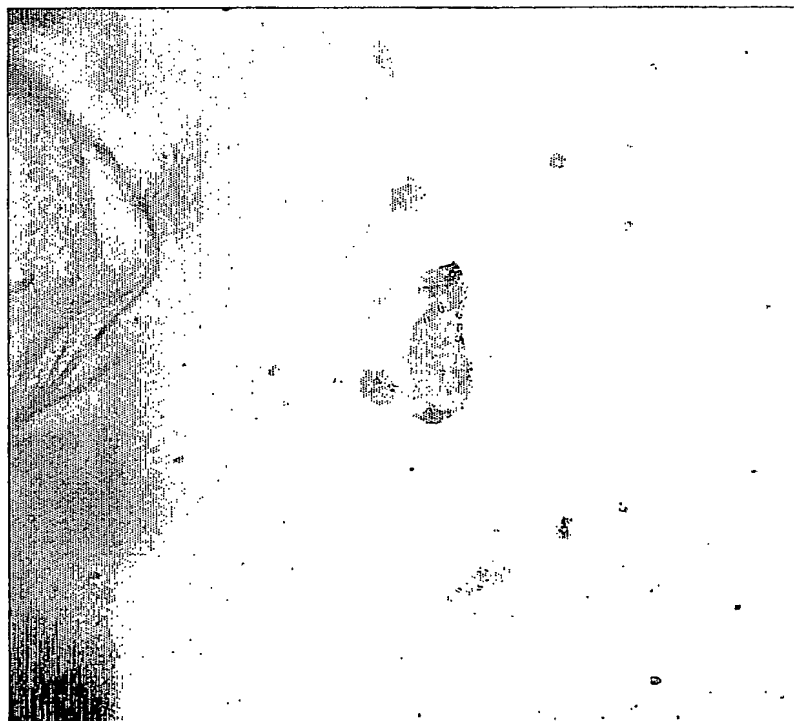


b.

図 2

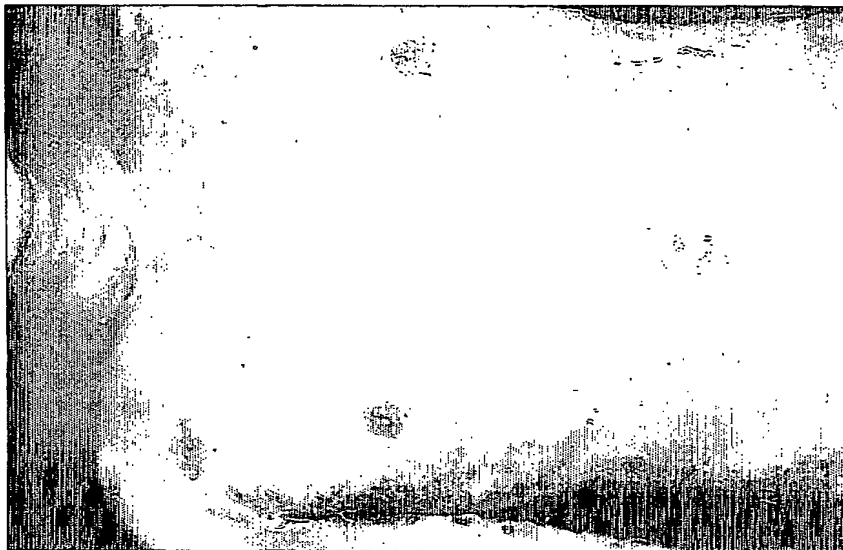


b.



a.

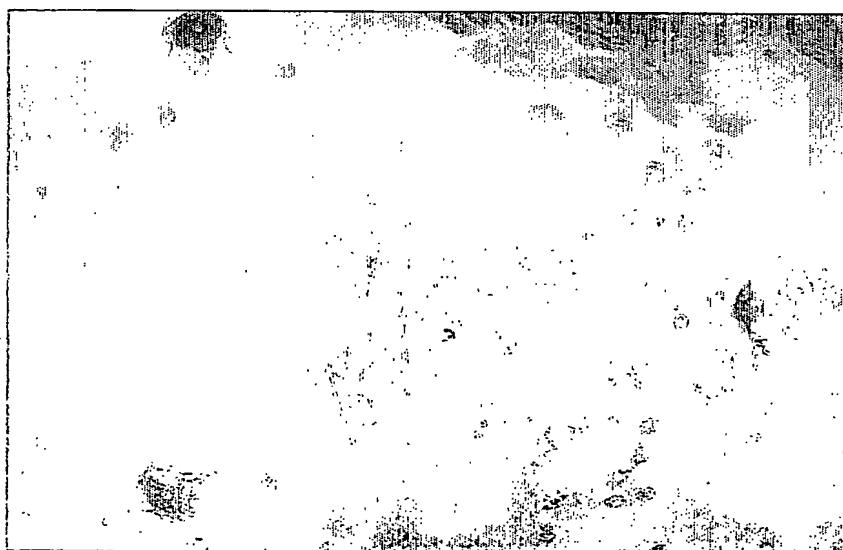
3.



c.

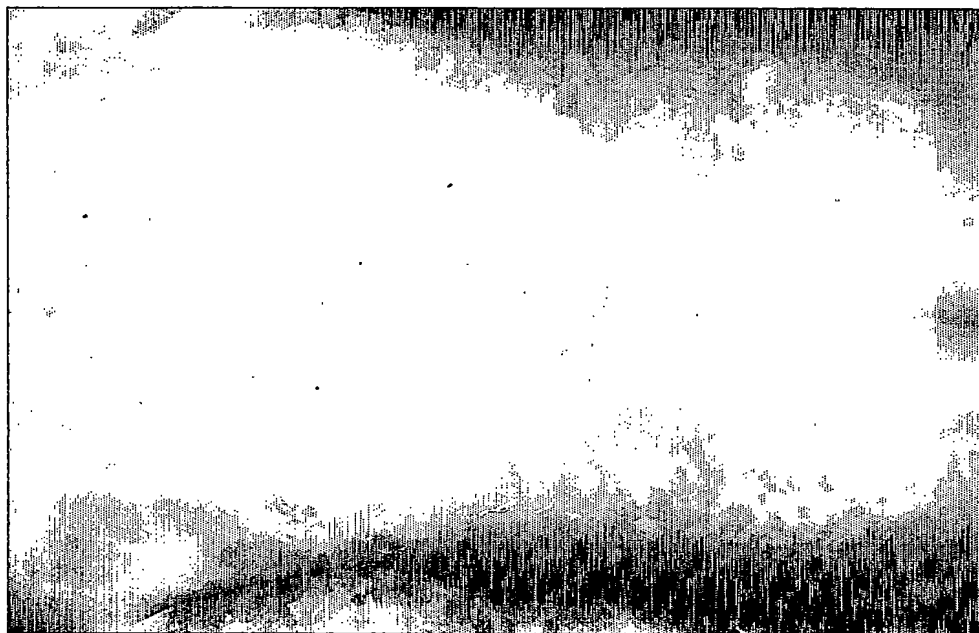


b.

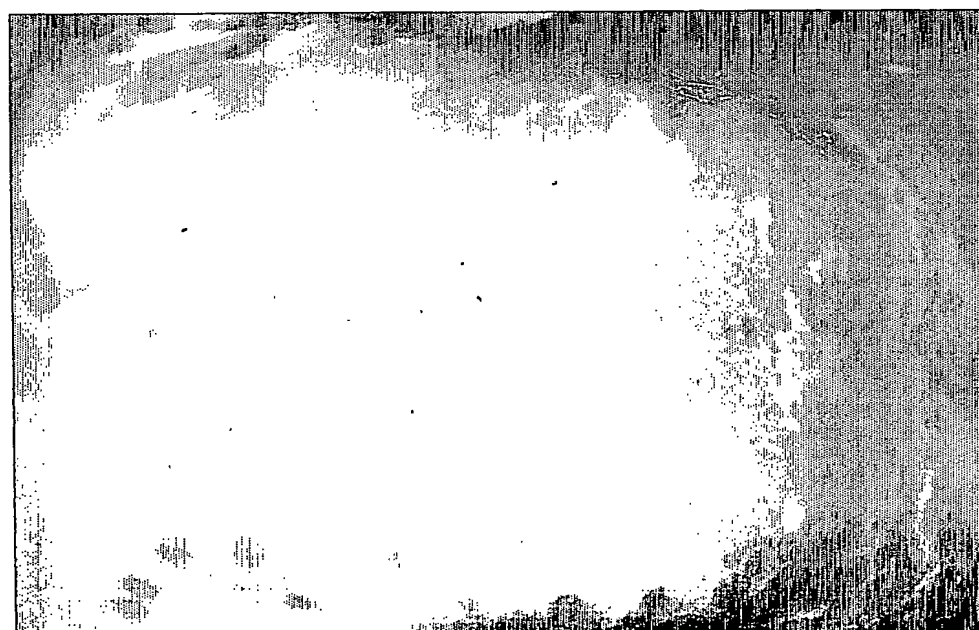


a.

図4.



b.



a.

図 5.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17031

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/21, 45/00, A61P17/00, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K38/21, 45/00, A61P17/00, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 304291 A1 (Leland Stanford Junior University), 22 February, 1989 (22.02.89), Full text & JP 1-156927 A & US 6036956 A	1-6
A	WO 96/28183 A1 (University of Florida), 19 September, 1996 (19.09.96), Full text & JP 11-503415 A & EP 814831 A1	1-6
A	EP 845268 A2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June, 1998 (03.06.98), Full text & JP 10-158188 A & US 5942487 A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 January, 2004 (30.01.04)

Date of mailing of the international search report  
10 February, 2004 (10.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/17031

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/06630 A1 (Regents of the University of California), 07 March, 1996 (07.03.96), Full text & JP 10-511541 A	1-6
A	WO 95/27499 A1 (Brigham and Women's Hospital), 19 October, 1995 (19.10.95), Full text & JP 9-511745 A & EP 752880 A1	1-6
A	WO 95/27502 A1 (Research Development Foundation), 19 October, 1995 (19.10.95), Full text & JP 9-511989 A & EP 752884 A1	1-6

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K38/21, 45/00, A61P17/00, 37/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K38/21, 45/00, A61P17/00, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2003

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 304291 A1 (Leland Stanford Junior University) 1989.02.22 全文 & JP 1-156927 A & US 6036956 A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.01.2004

国際調査報告の発送日

10.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/28183 A1 (University of Florida) 1996. 09. 19 全文 & JP 11-503415 A & EP 814831 A1	1-6
A	EP 845268 A2 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 1998. 06. 03 全文 & JP 10-158188 A & US 5942487 A	1-6
A	WO 96/06630 A1 (Regents of the University of California) 1996. 03. 07 全文 & JP 10-511541 A	1-6
A	WO 95/27499 A1 (Brigham and Women's Hospital) 1995. 10. 19 全文 & JP 9-511745 A & EP 752880 A1	1-6
A	WO 95/27502 A1 (Research Development Foundation) 1995. 10. 19 全文 & JP 9-511989 A & EP 752884 A1	1-6